

SCIENCE MASTERS

科学大师佳作系列

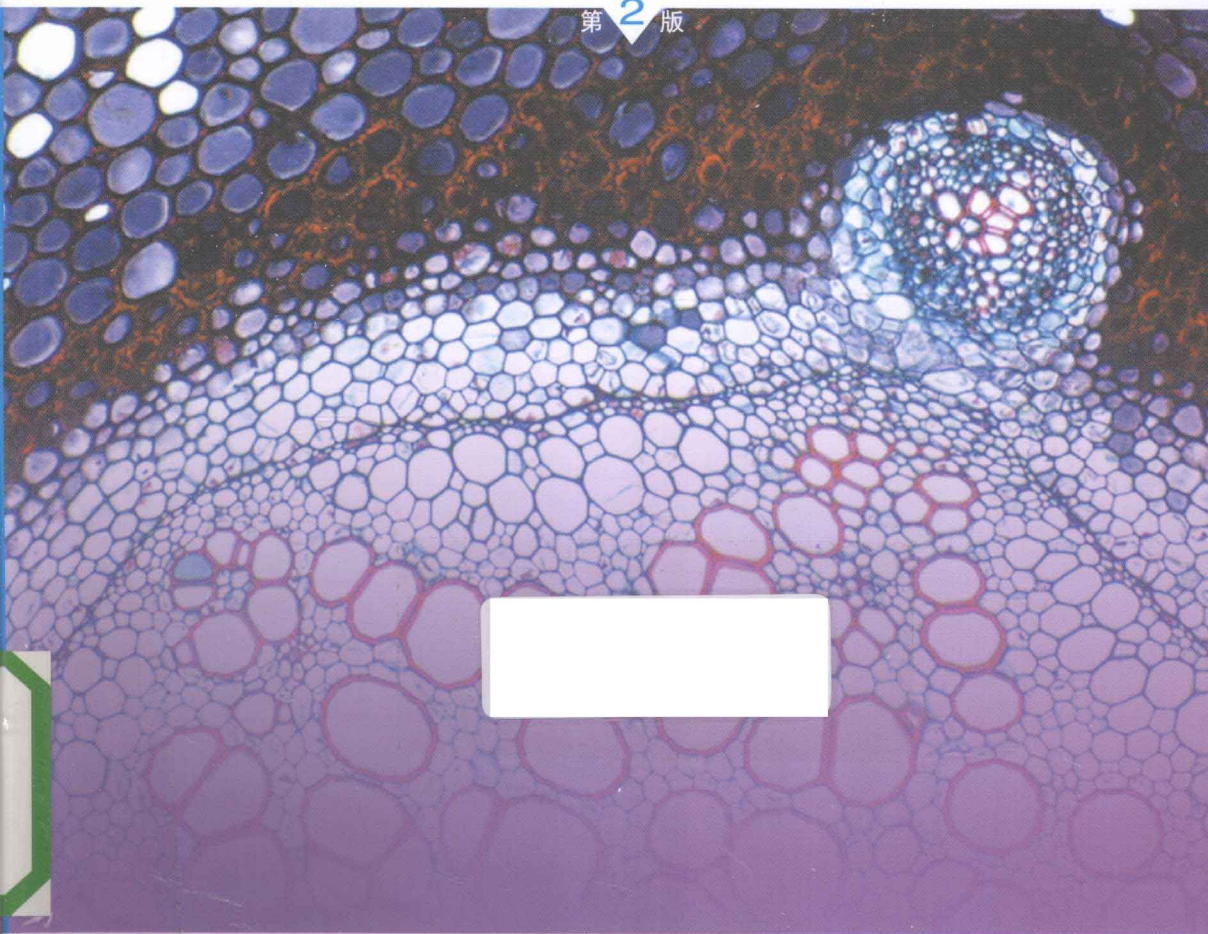
细胞叛逆者

—— 癌症的起源

[美] 罗伯特·温伯格 著

郭起浩 译

第2版



上海科学技术出版社

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位



科学大师佳作系列

第2版(第2次印刷)

细胞叛逆者

——癌症的起源

(第2版)

[美] 罗伯特·温伯格 著

郭起浩 译

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

细胞叛逆者:癌症的起源/(美)温伯格(Weinberg, R. A.)
著;郭起浩译.—2版.—上海:上海科学技术出版社,2012.12
(科学大师佳作系列)
ISBN 978-7-5478-1601-1

I. ①细… II. ①温… ②郭… III. ①癌发生—普及读
物 IV. ①R730.231-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 300196 号

One Renegade Cell: How Cancer Begins
Copyright © 1998 by Robert A. Weinberg
Chinese(Simplified Characters) Trade Paperback Copyright © 2008
By Shanghai Scientific & Technical Publishers.
Published by arrangement with Brockman, Inc.
ALL RIGHTS RESERVED.

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销
苏州望电印刷有限公司印刷
开本 700×1000 1/16 印张 10
字数:200千字
2012年12月第2版 2012年12月第2次印刷
ISBN 978-7-5478-1601-1/Q·13
定价:18.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

鸣 谢

我的许多同行进行了大量的研究工作,在此难以一一列举。我从中获益匪浅,如果没有他们付出的心血,也就不会有这本书。珀尔修斯书局(Perseus Books)的高级编辑威廉·弗鲁赫特(William Frucht)帮我大大提高了书稿的可读性。谨此对他深表谢意。

再 版 序

《细胞叛逆者》的翻译者郭起浩博士是我的大学校友。20 世纪 80 年代神州大地的文学浪潮波澜壮阔,我们作为医学院里的文学爱好者,交流读书心得,有时写些少年意气的文字,相互切磋和鼓励,彼此间产生了友谊。这种友谊随着时间的发酵,至今越来越醇厚,如同陈年的绍兴老酒。

20 世纪 90 年代,他在临床诊疗之余,与张明园教授合作翻译了《性趣探秘》,独立翻译了《细胞叛逆者》。这两本书都属于美国学者在全球同步推出的科学探索书系,是献给未来的科学家的。前书的作者戴蒙德是美国科学院的院士,后者是著名的肿瘤内科学家。前一本书在过去十年影响较大,大约因为涉性的原因吧,网上点击率挺高。但这是科学的性,是性的进化和性科学的前沿,译笔涉趣,是很文气的雅言。我曾写过一篇书评,在小众的范围里流传。后一本书我也很有感受,但因为搞的不是肿瘤专业,所以一直没有动笔。值此再版之机,受老友之托,撰此前言。

《细胞叛逆者》初版至今,已近十年了。这十年中世界发生了很多变化,但有一条没有改变,那就是恶性肿瘤对人类健康的威胁越来越严重。从 2005 年起,肿瘤成了我国城乡居民的第一位死因,并且权重在不断增加。2007 年全国卫生总费用超过 1 万亿元,其中 2 000 亿以上是肿瘤治疗费用,而且多半是终末期的费用。2006 年 11 月,我的父亲因为肺癌故世了,从确诊到死亡是 6 个月;2007

年2月,我的一个老师也因为肺癌故世了,经过了手术和化疗,从确诊到死亡是18个月。恶性肿瘤就在我们每个人的身边。目前我国每死亡5人,即有1人死于癌症。预计2020年全球癌症新发病例将达到1500万,死亡1000万,现患病例3000万。中国由于人口的逐渐老龄化,以及吸烟、感染等问题的存在,肿瘤防治所面临的形势更为严峻。

肿瘤防治专家、中国工程院孙燕院士认为,有三分之一的肿瘤是可以预防的,又有三分之一的早期肿瘤是可以治愈的。他在《英国医学杂志中文版》2007年第3期的编者前言中说:“WHO将肿瘤确定为可控慢性病,并将很多工作重点前移,例如强调预防,特别是降低人们生活和工作中的致癌物,重视癌前病变的处理和早期发现等。”另外,“多年来我们致力于将所有肿瘤细胞完全消灭,即‘根治’肿瘤,但是,实际情况是很多病人就诊时肿瘤已经远远超越了可切除的范围,难以承受根治性治疗。”而且,“已经有一些肿瘤病人,如慢性白血病、低度恶性淋巴瘤、浆细胞肿瘤,甚至少数老年的乳腺癌、前列腺癌,都可以长期带瘤生存。”

一般而言,人的正常细胞发展成危及生命的恶性肿瘤大多需要经历癌前病变阶段,这是一个缓慢的过程。癌变过程时间的长短不但取决于致癌因素的强度和癌变部位,而且还取决于个体的易感性。阐释恶性肿瘤的发生发展是生命科学领域中重要的科学命题。这个命题的各个方面,《细胞叛逆者》一书都提供了确切的前沿性知识。这种知识,对普通读者而言,除了满足求知欲和好奇心,还可以对恶性肿瘤有一个理性的态度;对专业读者或者非肿瘤学的医生来说,或能获得触类旁通的启示;对初具科学知识的青少年或医学生来说,也许能激发他对肿瘤生物学的热爱和献身科学的热情,进而在生命科学的这个重要领域做出自己的创新和成绩。

我在地市级医院内科工作 20 多年了,也经常遇到肿瘤病例。因为恶性肿瘤被各种原因耽误、或家属要求过度治疗、或医院给以过度治疗的事例已不胜枚举,由此产生的医疗纠纷也不在少数。《中国健康月刊》有一篇肖毅的文章,归纳了恶性肿瘤的七种误传,包括“肿瘤不治”说、“一切了之”说、“赶尽杀绝”说、“无法预防”说、“中药无效”说、“中药神效”说和“饿死肿瘤”说。分析这些传说,看似有理,然而既不科学也不全面,一旦实施,祸害无穷。另外,很多人认为癌症是无法预防的,其实,三分之一的癌症是可以预防的。癌症是由生活方式如吸烟、环境污染、不卫生的饮食习惯和不合理的饮食结构、不均衡的营养、病毒和细菌感染、内分泌紊乱和免疫功能下降、遗传易感性和精神情绪压抑等许多致癌、促癌因素在机体相互作用的结果。因此,中国民众的科学素养有待提高,这是值得期待的。

郭博士现在越来越忙了,不仅临床工作繁重,科研的热情也是废寝忘食,像是钻入了象牙塔中,一时半会出不来。连给自己翻译的书写个再版前记也要拉我来做替身。我倒希望有一天,他能从专业研究中有一个美丽的转身,继续他已经开始的科学传播事业;或许他是照顾我,让我有个发言的机会。我拉扯写了许多与译本不相干的话,但这是我从医 20 多年,郁积于心的一些思考,读《细胞叛逆者》产生了这些联想,说出来供医方和患方,以及社会各界不同立场的读者批评吧。

魏兴海

于瓜渚湖畔之绍兴华宇医院

目 录

第一章 害群之马:基因、细胞及癌的性质	1
体内蓝图	4
基因和分子简介	6
第二章 癌症起源的线索:外部世界如何影响细胞内部	13
癌症因子和靶基因	16
证实诱变因素是致癌物质	20
第三章 蛛丝马迹:搜寻原癌基因	25
堕落的良民	28
害群之马	33
第四章 一失足成千古恨:人类肿瘤中发现癌基因	35
突变	39
第五章 章回体小说:肿瘤的多步发育	43
细胞游戏	47
第六章 火上浇油:非诱变因素的致癌物	51
第七章 刹车垫:发现肿瘤抑制基因	57
眼睛里的癌	63
丧失多样性	67

第八章	结肠:癌症发育的一个研究对象	71
	覆盖	75
第九章	遗传文本的卫士:DNA 修复及其故障	77
第十章	细胞中的信号蛋白质:生长控制设施	85
	生长信使	88
	细胞的触角	90
	信号处理系统	90
第十一章	大厦将倾:颠覆正常生长控制	95
	联络中断:丧失肿瘤抑制蛋白质	98
第十二章	永生:死生有命,脱逃有术	103
第十三章	助人自杀:凋亡和死亡程序	111
	基因组的卫士,死亡程序的主宰: $p53$	116
第十四章	没有指针的钟:细胞周期钟	121
	微调周期钟:DNA 肿瘤病毒的生长策略	126
第十五章	前路多艰:肿瘤的发育	131
	渴望鲜血	134
	星火燎原	136
第十六章	否极泰来:运用癌症起源的知识,发展新疗法	139
	防患于未然	141
	利用基因和蛋白质对付癌症	144
	日新月异	148

第一章

害群之马:基因、 细胞及癌的性质

癌症,它几乎肆虐横行在人体的每一个部位。肿瘤袭击大脑和脏腑、肌肉和骨骼。有一些潜移默化,有一些则来势汹汹。人体组织中出现肿瘤意味着正常功能毁于一旦,大厦将倾,混乱不堪。人体的生物机制原本是如此完美、精密、妙不可言,然而这一切都因癌症发生了令人沮丧的变化。无论癌症在何处现身,它们总是以外来生命形式的面目出现,鬼鬼祟祟地潜入人体,然后在人体内启动毁灭之旅。然而这只不过是一种假象:真相远比它复杂、有趣。

肿瘤并非入侵的外敌。它们和构建人体组织的物质系出同门。肿瘤同样是人体细胞筑就的噩梦,它们侵蚀生物秩序,破坏生物功能,假如一路绿灯,所向披靡,它们将令整个复杂的生命体系土崩瓦解。

细胞是怎样组合成人体组织的呢?想来该是有一些技艺高超的建筑师监督着成群工人各就各位,形成或正常或恶性的组织吧?事实上,这种发号施令、调遣芸芸众细胞排列组合的角色并不存在。人体组织的复杂性来源于构筑大厦的每一块砖石——个体细胞本身。变化自下而上地发生着。

正常细胞和肿瘤细胞都知道自己的使命。每一个细胞都携带着自己的程序,告诉自己何时成长、何时分裂、如何和别的细胞联手构造器官及组织。我们的身体就是由高度自治的细胞组成的极

为复杂的社会。作为一个完全独立的个体，每一个细胞都各具特质。

正是在这一领域，我们发现了惊人的协调，同时又蕴涵着巨大的风险。无数细胞戮力同心创建了统一的、协调一致的人体，这是多么美妙啊！然而，由于缺少一个俯瞰众生的总建筑师，生命体又是处在怎样的危险中啊！数以兆计的工人完全自治，混乱自然难以避免。通常情况下，细胞们行为规范，热心公益，人体秩序井然。但是，在器官或组织内部，偶尔会有那么一个细胞特立独行。这时，人们避之惟恐不及的灾难——癌症来临了。

在人们不经意之间，多数肿瘤已发展成拥有几十亿个甚至更多细胞的庞然大物。一个肿瘤内的细胞在很多方面，诸如外形、生长特性、新陈代谢，都和它们在正常情况下的表现大相径庭。突然之间出现了这么一大帮怪异的细胞，说明存在着集体倒戈的现象，有几百万个正常细胞一夜之间投入了肿瘤体的麾下。

可是，这又是假象。肿瘤的形成是一个旷日持久的过程，常常要持续几十年的时间。所有的肿瘤细胞都是同一个先祖、一个存活在肿瘤体显山露水之前许多年的祖先的直系后裔。这一个离经叛道、恣意妄为的细胞，它在人体的某个组织内开始了自己独特的生长道路。自此以后，是它自身内部的程序而不再是周围细胞群体的需要决定着它的扩张行径。

所以，不是几百万个新生力量，而是一个始作俑者，产生了数目巨大、一脉相承的叛乱后裔。肿瘤中那几十亿个细胞同它们叛逆的祖先如出一辙，它们对于周围组织的健康成长毫无兴趣。同先祖一样，它们抱定一个宗旨：快快成长，快快裂变，无限扩张。

这些细胞制造的混乱说明，让人体内每一个细胞自作主张是极其危险的。然而，6亿年来，不独人体，所有复杂的多细胞生物都

是这么构造的。有鉴于此,我们认识到,癌症并不是摩登祸患,而是从古至今所有多细胞生物体共有的危难。实际上,想想人体内那数以兆计的细胞,癌症没有在我们漫长的人生旅途中频频亮相已经是一个奇迹了。

体内蓝图

为了理解肿瘤生长的方式,我们必须了解构成肿瘤的细胞。纯洁的个体细胞为什么一反常态、胡作非为起来?概言之,正常细胞或者癌细胞,它们怎么能知道何时开始生长?难道细胞有自我意识吗?如果答案是否定的,那么在人体细胞内部,究竟是何种复杂的决策机制决定细胞的生长、休眠或者死亡呢?

本书的焦点问题是正常人体细胞拥有的内部机制。这种机制告诉细胞如何、何时成长并与其他细胞联手创造功能高度协调的人体组织。不同细胞携带的程序反映了它们各自行为的复杂生物方案及蓝图。我们将会看到,当癌症发生时,这种内部程序起了变化。只有理解了这种程序的正常及缺陷状态,我们才能看懂驱策癌细胞的动力。

人体内有几百种细胞。不同种类的细胞聚合形成不同的组织和器官。鉴于细胞个体的差异性,我们可能会猜测,由于每一种细胞都携带着不同的方案,每种方案都指示着独特的成长以及构筑组织的能力,因此人体内存在着数目巨大的方案群。直觉令我们误入歧途。事实上,尽管人体内不同部分——不论大脑、肌肉、肝脏还是肾脏——的细胞外表各异,但它们又非常相似,出人意料地携带着一模一样的蓝图。

这种同一性可以追溯到它们的共同起源。如同肿瘤细胞一样,正常人体细胞也源自一个共同的祖细胞。它们属于一个大家

庭,彼此有着血缘关系,通过反复生长、分裂,受精卵从单细胞变成了几万亿个细胞,形成了整个人体。一个成年人体的细胞数量——超过了几十万亿——远远超乎人们的想象力。

指引着人体细胞的蓝图最初见诸于早先的受精卵,而后代代相传。实际上所有的人体后代细胞都不变地继承了这一蓝图。可是,尽管几万亿个细胞拥有同一套行为规范体系,它们的外表、行为仍然大异其趣。在细胞共同的内部蓝图与它们迥异的外表之间,有着惊人的悖离。看来外表并不能告诉我们多少指引细胞生命轨迹的内部程序。

单一、共同的规划怎会产生如此差异呢?在过去的几十年里,人们找到了一个简单的答案:人体细胞携带的复杂的主导规划中,含有的信息量大大超出了单个细胞可能利用的数量。单细胞有选择地对待它们拥有的共同蓝图。从巨大的信息库中读取某些特定信息来设计自身行为。这种选择性的阅读方法使得全身每一个细胞都各具特色,和它们的亲戚们(无论亲疏)泾渭分明。

卵子受精后不久就开始分裂,而后它的两个女儿继续这一过程。随后的胚胎发育过程则是细胞的疯狂生长和分裂。受精卵产生的最初几代细胞看上去极其相似;它们紧密结合成一个无差别、同根生的细胞簇,形成一个细小的浆果。伴随着胚胎的发育进程,这些细胞的后代开始显露出差异。它们开始分化为肌肉、大脑或者血液细胞群的成员。这一个选择不同命运的过程——差别化过程——是人体发育的核心秘密,也是萦绕在研究者们胸中的不解之谜。

胚胎一隅的某个细胞读取了产生血红蛋白的基因指示,成长为一个血红细胞;别处的某个细胞考虑了制造消化酶的信息,变成了胰腺的一部分;还有一个细胞学会了如何释放出电信号,成为大

脑的一分子。

胚胎细胞有选择地读取基因内容从而选择了迥异的性状,这一决策并非是细胞必须作出的惟一重要决定。在它的基因蓝图中,它尚需考虑另一个举足轻重的议题:何时开始生长、分裂,何时又该驻足休息。

这些关于成长的指令不仅在早期、而且在以后相当长的时间内仍有重要意义。在大多数成熟组织内部,细胞不断地新陈代谢。事实上,一个成熟组织维持正常构造的能力,取决于前仆后继的机制,即由大量候补者的生长来补偿前任细胞的偶尔缺失。如果候补者过少,组织会枯萎衰竭。如果候补者太多了,组织又会扩张出正常界限,也许会畸变成肿瘤。适度控制细胞的扩张是非常重要的,这一任务贯穿生物体的一生。

要理解癌症,我们必须搞清正常细胞的内部蓝图是如何告诉他们开始繁殖的时间,我们必须明白癌细胞的蓝图是如何发生了错乱。癌症的根源就在于这一蓝图。

基因和分子简介

蓝图一词意味着精确、严谨、一丝不苟。斟酌后确定的蓝图可以避免秩序混乱。生物学家们很早就意识到这种蓝图的存在,尽管那时他们对于细胞的内部机制所知寥寥。人们最初将蓝图同整个生物体联系在一起,以后才发现蓝图对于单细胞的生存也是不可或缺的。

19世纪中叶,奥地利修士格雷戈尔·孟德尔(Gregor Mendel)确立了生物体遗传原理。他着重研究豌豆属植物基因性状的传递——例如花的颜色、种子的性状。他的研究成果一度湮没,在20世纪初能够重见天日要归功于三位遗传学家。后世所称的孟德尔

遗传定律以几个简单概念为基础。首先,从豌豆属植物到人类,所有复杂的生物体都通过同一种遗传机制将基因从父母传递给子女。其次,一个生物体的性状在理论上可以分解为大量独立性状的组合,譬如豌豆花的颜色和豆粒形状、人类眼珠的颜色或者身高。再次,每一性状都可以追溯到通过有性繁殖由父母传给子女的某些肉眼不可见的信息包的作用结果。这些信息包的有效传递使得子女能够取得与其父母极为相似的性状。

这种信息包被称作基因;每一个人类基因都担负着组建一种人体性状的功能。随着我们对基因的了解越来越多,很显然,人体的所有领域,直到肉眼不可见的单细胞的内部工作机制,都是由个人从他(她)的父母处承袭的基因决定的。它说明所谓的总体蓝图就是基因的大汇合。

我们已经知道,蓝图基因并不是存放在人体某个单一的中枢库房内。相反,几万亿个细胞中的每一个都携带着全部蓝图的一份完整副本。这一简单事实迫使我们重新考虑,在复杂的生物体内,基因是如何组织其内部构造的:基因直接控制着细胞个体的行为。在自身基因的操纵下,单细胞同其他所有细胞共同创建了生物体的形式和功能。因此,整个生物体的复杂性正代表了体内所有个体细胞的行为总和。也就是说,主导细胞活动的基因组就是控制生物体外观和行为的那个基因组。

长久以来,围绕组成人类遗传蓝图的不同信息包——个体基因——的数目,一直存在争议。最确切的估计大概在7万~10万之间。这些基因共同组成的基因库,就是被称作人类基因组的总体蓝图。

基因组分为不同的基因部门,这一事实产生了几十个后果。如前所述,细胞可以在它的基因库中,从书架上有选择地抽取书

卷——不同的基因——来阅读。此外,由于信息包是由父体或母体传递给子女,它们彼此之间是独立的。这就能更好地解释为什么我们继承的是父母各自拥有的某些基因了。受精卵的基因库是此前父母各自拥有的基因的混合。

然而将基因描述为信息包还是不能使人满意,因为这种想象缺乏物质基础。我们迟早要涉足基因的物质内容。同生物体的其他组成部分一样,基因也是物质实体,因此它必然表现为可识别的各种分子。

自1944年起,我们知道了基因的物质表现是DNA(脱氧核糖核酸)分子。DNA分子携带有遗传信息。它们的结构非常简单:每个DNA分子都是由两条相互盘绕的链组成的双螺旋。每条链都是由单一成分首尾相接纵向排列构成的长聚合物,为讨论方便,可称此单一成分为碱基。

DNA碱基有四种——A、C、G、T*。重要的是这四种碱基可以任意组合。碱基序列决定了DNA的信息内容。碱基可以无限地排列组合,相应地,DNA链可以长达几千万个碱基。从这样一条长链中截取一个片段,就是特定的碱基序列,例如ACCGGT-CAAGTTTCAGAG。现代基因技术使得我们能够通过“DNA测序”过程发现碱基序列。迄今为止,从细菌、蠕虫、苍蝇到智人,人们已经确定了不同生物体的几千万种碱基序列。

DNA碱基序列的变化多端意味着,在理论上,DNA分子足以容纳任何信息,无论生物信息还是其他。初初一看,仅仅四个字母

* 组成核酸的碱基分成两大类:嘌呤(purine)和嘧啶(pyrimidine),前者是双环化合物,后者是单环化合物,由于在环链分子中含有氮原子,并且这些化合物溶于水能形成碱性溶液,故一般简称为碱基(base)。嘌呤中主要有腺嘌呤(adenine,简写为A)和鸟嘌呤(guanine,简写为G);嘧啶中主要有胞嘧啶(cytosine,简写为C)和胸腺嘧啶(thymine,简写为T)。——译者注